

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

PRONOSTIKO TXARREKO AZALEKO KARTZINOMA EPIDERMOIDEA

Arrisku faktoreen ikerketa Gurutzetako
Unibertsitate Ospitalean

Egilea:
Maider Arenaza Oreja
Zuzendaria:
Irati Allende Markixana

© 2019, Maider Arenaza Oreja

AURKIBIDEA

1. Sarrera	1
1.1. Faktore pronostikoak	2
1.1.1. Ezaugarri klinikoak	3
1.1.2. Ezaugarri histopatologikoak	4
1.1.3. Ezaugarri molekularrak	5
1.2. Estadio sailkapenerako sistemak	6
2. Hipotesia	8
3. Material eta metodoak	9
3.1. Bilaketa bibliografikoa	9
3.2. Atzera begirako kasuen ikerketa deskribatzailea	10
4. Emaitzak	11
4.1. Epidemiologia	11
4.2. Ezaugarri klinikoak	11
4.3. Ezaugarri histopatologikoak	12
4.4. Jasotako tratamendua eta eboluzioa	14
5. Eztabaida	16
6. Ondorioak	18
7. Bibliografia	20

1. SARRERA

Azaleko zelula ezkatatsuen kartzinoma edo azaleko kartzinoma epidermoidea, kartzinoma basozelularrarekin batera, melanoma ez diren azaleko minbizien taldean sailkatzen dira; eta azal minbizi guztien % 97 dira.¹ Zelula ezkatatsuen kartzinoma, azaleko tumoreen artean sarriena da basozelularren atzetik. Proportzio hau aldatuz joan daitekeela uste da, Estatu Batuetan berriki egindako ikerketa batean kartzinoma epidermoide eta basozelularren arteko ratioa 1:1ekoa dela ikusi baita.² Gainera, 60ko hamarkadatik intzidentzia handituz joan da,³ eta Europa mailan urtero emakumezkoen artean 9-96 kasu eta gizonezkoen artean 5-68 kasu diagnostikatzen dira 100.000 biztanleko.⁴ Bizitzan zehar tumore hau garatzeko arriskua % 7 eta % 11 bitartean kokatzen da⁵ (% 9-14 gizonezkoentzat eta % 4-9 emakumezkoentzat).⁶

Kartzinoma epidermoidea keratinozitoetik abiatuta hazten den tumore gaiztoa da, eta gehienetan lesio aitzindari baten gainean (keratosi aktinikoa, Bowen gaixotasuna, erradiodermatita...) agertzen da. Batez ere fototipo baxua (I eta II), 55 urte baino gehiago edota gizonezkoak direnengan garatzen da. Horrez gain, immunodepresio egoerak, larruazaleko hantura kronikoak (azaleko lupusa, liken zapala...) eta eguzkirako esposizioak minbizi honen agerpena sustatu dezakete. Horregatik, agerpen lekurik ohikoenak, aurpegia, ezpainak, eskuak eta besaurreak dira.⁷

Diagnostiko klinikorako oso garrantzitsua da azalean agertzen den lesioaren ezaugarriei, baita pazientearen aurrekariei erreparatzea ere: arrisku faktoredun pazienteak bada eta minbizi aurreko lesio baten gainean proliferazio bat agertzen bada, kartzinoma epidermoidearen susmoa handia izango da. Gainera, denboran zehar kronikoki mantendu edo etengabe hazi eta odolusteko joera duen nodulu, plaka edo ultzera bat izanez gero, uste diagnostikoa are handiagoa izango da. Ezaugarriei dagokienez, ondo diferentziatutako tumoreak sendo eta gogorrak izaten dira keratinizazio zeinuekin. Gaizki diferentziatutakoak, ordea, lesio bigunak, mamitsuak eta pikortsuak izan ohi dira, keratinizazio zeinurik gabe. Askotan ultzeratuta azaltzen dira, oinarri nekrotiko baten gainean eta odol jariorako joera handiarekin.⁷

Orokorrean pronostiko oneko tumorea izan arren, zenbait kasutan arrisku altukoa bilakatzen da eta gaixotasunaren eboluzio traketsa baldintzatzen duten gertakariak

agertzen dira: berragerpena, gongoil zein urruneko metastasia eta eritasunaren ondoriozko heriotza.⁸

Tratamendu aukerarik onena kirurgia bidezko erauzketa da eta horretarako bi aukera daude. Alde batetik, ohiko kirurgia egin eta tumorearen ezaugarrien arabera ertz kirurgikoak moldatu: arrisku txikikoentzat 5mm eta arrisku handikoentzat 10mm.⁹ Bestetik, Mohs kirurgia ere egin daiteke; baina, gida bakoitzak egokiespen kirurgiko desberdinak ematen ditu.¹⁰

Erradioterapia, bigarren lerroko tratamendua da eta kirurgia bidez erauzi ezin den edo ebakuntza egin ezin daitekeen kasuetan erabiltzen da.¹¹ Kirurgiaren lagungarri gisa ere erabili daiteke, erauzketa osteko ertzak positiboak direnean. Horrez gain, azken ikerketek diotenez, badirudi erradioterapiaren papera oso garrantzitsua izan daitekeela azpitalde batetan: infiltrazio perineurala aurkezten duten pazienteetan.¹²

Tratamendu sistemikoak gaixotasun aurreratua duten pazienteentzat erabiltzen dira. Alde batetik, kimioterapia erabili daiteke, baina, honen inguruan egindako ikerketa eta erabilpena murrizak dira. Literaturaren arabera, zisplatinoan oinarritutako eskemak dira eraginkorrenak.¹³ Bestetik, azken ikerketak immunoterapiaren erabilera aztertzen ari dira. Badirudi EGFR sistemaren gain eragiten duten farmakoak, eta zelulen heriotza programaturako proteinarengan (PD-1) jarduten dutenak etorkizun handiko sendagaiak direla.¹⁴

Hala ere, arrisku altuko kasuetan jarraitu beharreko algoritmo terapeutikoa oraindik ez dago argi, eta entsegu klinikoan falta somatzen da.¹⁵

1.1. FAKTORE PRONOSTIKOAK

Azaleko kartzinoma epidermoidearen pronostiko txarra baldintzatu dezaketen arrisku faktore ugari deskribatu dira literaturan. Hauen azterketarako, hiru talde bereizten dira: ezaugarri klinikoak, histopatologikoak eta molekularrak.¹⁶

1.1.1. Ezaugarri klinikoak

1.1.1.1. Tumore primarioaren tamaina horizontala

Diametro horizontal handiena zentimetrotan neurtuta, oso ondo ezagutzen den aldagai pronostikoa da, eta erreferentzia puntutzat 2 cm-ko neurria ezartzen da.¹⁷ Tamaina horizontalak eritasunaren ondoriozko heriotzarekin lotura gehien erakutsi duen faktorea da.^{18,19}

1.1.1.2. Tumore primarioaren kokapena

Kokapenak heriotzarako aukerak handitzen ditu ere, baina tamaina horizontalak baino arrisku txikiagoaz.^{18,19} Minbizia aurkitzen den gunearen arabera, hiru arrisku talde definitzen dira:²⁰

- “H gunea” (arrisku altua): aurpegi ingurua (betazalak, bekainak, begi inguruak, sudurra, ezpainak, kokotsa, baraila, aurre eta atzeko gune aurikularrak, lokia eta belarriak), genitalak, eskuak eta oinak.
- “M gunea” (arrisku ertaina): masailak, buru-azala, lepoa eta tibia aurreko guneak.
- “L gunea” (arrisku txikia): enborra eta gorputz-adarrak (tibia aurreko guneak, eskuak eta oinak kenduta).

Aurretiko lesio baten gainean (erradiazioaren ondoriozko dermatitis, erredura, lupus diskoide edo bestelako gaixotasun kronikoak) sortutako tumoreek % 26ko metastasi arriskua erakutsi dute.²¹

1.1.1.3. Tumore primarioaren errezidiba

Tumorearen berragerpena, primarioaren erauzketa ez-osoarekin (ertz positiboekin) lotuta dago²² eta gongoil metastasirako arriskua handitzen du batez ere.²¹

1.1.1.4. Immunodepresioa

Paziente immunodeprimituetan agertzen diren minbiziak orokorrean erasokorrangoak dira, lodiera eta sakontasun txikiagoko lesioak behar baitituzte metastasiak

garatzeko.⁸ Gainera, aurkezten dituzten metastasi, errezidiba zein heriotza tasak altuagoak dira ere.²²

Arriskurik altuena, organo solidoen transplantea jaso duten pazienteek erakusten dute, zehazki bihotz transplantedunak. Honen ondoren, arrisku handienetik txikienera: birika, giltzurrun eta gibelesko transplanteak ditugu.²³ Prozesu hematologikoen artean, berriz, leuzemia linfatiko kronikoak eta zelula txikien linfoma linfositikoak dute arriskurik handiena.²⁴

Giza immunoeskasiaren birusagatiko (GIB) infekzioa ere pronostiko txarreko aldagaia da, baina immunitate egoera ez da gaixotasun graduarekin harremantzen.²⁵ Aitzitik, giza papilomabirusak azaleko kartzinoma epidermoidearen intzidentzia handitzen du, baina ez da arrisku altuko minbiziekin erlazionatzen.²⁶

1.1.2. Ezaugarri histopatologikoak

1.1.2.1. Tumore primarioaren lodiera eta sakonera

Ikerketa ugaritan deskribatu dira lodiera eta sakonera faktore pronostikotzat,^{8,21,27} metastasi^{18,28} zein errezidiba lokalaren¹⁸ garapenerako iragarlerik garrantzitsuenak direlarik.

Lodiera, epidermiseko geruza granularretik, tumorearen inbasio handieneko gunera arteko distantzia bezala neurtzen da milimetrotan. Eragile pronostiko hau aztertu duen lanik garrantzitsuena, 2008an Brantchs KD et al.-ek²⁸ egindakoa da. Arriskua sailkatzeko bi erreferentzia puntu ezartzen dira (2 eta 6 mm), hiru arrisku talde definituz: < 2 mm, 2-6 mm eta > 6 mm.

Bestetik, tumorearen sakonera Clark-en* mailetan adierazten da. Neurketa honek tumorearen lodiera, guneko anatomikoaren arabera interpretatzen lagunduko du. Arrisku faktore honen inguruan ikertu duen lanik garrantzitsuena Karia et al.-ena¹⁹ da eta pronostiko txarra, azal azpiko gantzerako arte iristen diren tumoreek erakusten dute.

* **Clark-en sailkapena.** Tumoreak erasaten duen azal geruzaren arabera bost maila daude: I (epidermisa), II (dermis papilarra), III (dermis papilar eta erretikular arteko lotura gunea), IV (dermis erretikularra) eta V (larruazalpeko ehuna).

1.1.2.2. Diferentziazio gradua

Histopatologikoki: ongi, erdizka eta gutxi bezala sailkatzen dira.²⁹ Literaturak adierazten duenez, tamaina horizontalaren atzetik diferentziazio eskasa da heriotzarako adierazlerik garrantzitsuenak.^{18,19}

1.1.2.3. Infiltrazio perineurala

Azken aldian asko ikertu den faktore pronostikoa da, kartzinoma erpidermoidearen pronostikoan duen eraginagatik, eta aipatu bezala, erradioterapiak honen tratamenduan izan dezakeen erabilgarritasunagatik.¹⁹

Arrisku faktorerik garrantzitsuenak da tumorearen lodiera eta sakoneraren atzetik, berragerpen lokalerako.^{18,19,27} Arriskua 0,1mm baino lodiagoak diren nerbio zuntzak infiltratzen direnean agertzen da eta infiltratutako nerbioak zenbat eta lodiagoak izan, pronostikoa are eta okerragoa izango da.¹⁹

1.1.2.4. Inbasio linfobaskularra

Infiltrazio linfobaskularraren agerpena, metastasi tasa altuagoekin lotu dute zenbait lanek.³⁰ Hala ere, oso gutxi ikertu den faktore pronostikoa denez, literaturan deskribaturiko datuak urriak dira.³¹

1.1.3. Ezaugarri molekularrak

Hainbat generen espresioa, arrisku altuko kartzinomekin lotuta dagoela ikusi da ere. Esate baterako, EGFR hartzailearen adierazpena duten tumoreek pronostiko okerragoa dute, baina aldi berean, gene honen agerpenak tratamendu espezifikorako (EGFR sisteman eragiten duten farmakoak) aukera eman dezake biziraupena luzatuz.³² Aztertutako beste gene batzuen artean, STAT 3aren agerpena gutxi diferentziatutako tumoreekin, E-kaderina proteina gongoil metastasiekin, CD44 berragerpen tasa altuagoekin eta Ets-1 inbaditzaileak diren kartzinomekin erlazionatuta egon daitezkeela ikusi da.³³

1.2. ESTADIO SAILKAPENERAKO SISTEMAK

Tumorea sailkatu eta pronostikoa auresateko sistema desberdinak proposatu dira historian zehar. Guztien artean erabiliena American Joint Committee on Cancer-en (AJCC) da. Azken edizioa zortzigarrena da, eta aurretik, 2010. urtean proposatutako zazpigarren edizioaren akatsak zuzentzen saiatu da (**1. Taula**).³⁴

Zazpigarren edizioak aurretik proposatutako sailkapenekin alderatuz, T kategorian tamaina horizontala arrisku faktoreen (AF) arabera moldatzea ahalbidetzen zuen. Baina, sailkapen honekin tumore gehienak T2 mailan ($> 2\text{ cm}$ edo $\leq 2\text{ cm}$ eta $\geq 2\text{ AF}$) kokatzen ziren, eta estadio berean pronostiko oso desberdineko tumoreak biltzen zituen.^{10,34}

1. Taula. Azaleko zelula ezkatatsuen kartzinomarako AJCC sailkapenaren 7. eta 8. edizioaren arteko konparaketa. T kategoriari dagokionez.³⁴

Azaleko zelula ezkatatsuen kartzinomarako T kategoriaren AJCC sailkapena			
		AJCC-ren 7. edizioa	AJCC-ren 8. edizioa
T	T1	$\leq 2\text{ cm}$ -ko diametroa eta < 2 arrisku faktore ^a	$\leq 2\text{ cm}$ -ko diametroa
	T2	$> 2\text{ cm}$ edo $\leq 2\text{ cm}$ eta ≥ 2 arrisku faktore	2 eta 4 cm bitarteko diametroa
	T3	Masailezurraren, barailaren, betzulo edo loki hezurraren inbasioa	$\geq 4\text{ cm}$ edo hezurraren erosio minimoa edo inbasio perineurala edo sakoneko infiltrazioa ^b
	T4	Beste hezur batzuen erasana (eskeleto axiala barne) edo garezur-oinaldearen infiltrazio perineurala	Tumoreak hezurraren kortikala edo muina erasaten du. T4a: garezur oinaldearen inbasioa T4b: garezur oinaldeko foramenetik zehar inbasioa

^a Arrisku faktoreak: diferentziazio eskasa, infiltrazio perineurala, 2mm-tik gorako lodiera, Clark-en IV-V mailak eta belarri eta ezpain azpiko kokapena.

^b Sakoneko inbasioa: 6mm baino gehiagoko lodiera edo tumoreak gantza baino sakonago infiltratzen duenean kontsideratzen da. Inbasio perineurala T3 mailan sailkatzeko: 0,1mm baino handiagoak diren nerbio zuntzak edo dermisa baino sakonago daudenak edo hauen erasan kliniko edo erradiologikoa egon behar du.

Berriki agertu den zortzigarren edizioa azken hau hobetzen saiatu da. Horretarako tumorearen lodieran, sakoneran eta infiltrazio perineuralean oinarritzen diren lanak hartu ditu kontuan; aldaketarik nabarmenenak T kategorian eginez (**1. Taula**). Gainera, AJCCren historia osoan zehar, buru eta lepoko kartzinoma epidermoidearen estadifikaziorako, sistema independente bat eskaintzen duen lehen edizioa da. Sailkapen berri honekin badirudi pronostiko txarra T2 mailatik urrunduta eta T3an biltzen dela. (**2. Taula**).³⁴ Hala ere, zortzigarren edizioarekin ezin dira buru eta lepotik kanpo kokatzen diren minbiziak sailkatu. Gainera, ez ditu arrisku faktore guztiak kontuan hartzen (diferentziazio eskasa esaterako) eta baliatutako faktore guztiei garrantzi bera ematen zaie, baliokideak ez badira ere. Horregatik, aurreko edizioak baino hobea dirudien arren, benetako erabilgarritasuna ikusteke dago.³⁵

AJCCren sailkapenaz gain, baditugu gutxiago erabiltzen diren beste sistema batzuk ere, Union for International Cancer Control-ek (UICC) proposatutakoa, Brantsch et al.-ek egindakoa eta Brigham and Women's Hospital-ek egindako lana besteak beste.¹⁰

2. Taula. AJCC-ren TNM sailkapen eta estadikazio-sistemaren zortzigarren edizioa, buru eta lepoko azaleko zelula ezkatatsuen kartzinomarako.³⁴

AJCCren TNM sailkapena buru eta lepoko azaleko zelula ezkatatsuen kartzinomarako (8. edizioa)			
T	Tx	Ezin da tumore primarioa zehaztu	
	T0	Ez da tumore primarioa aurkitu	
	Tis	<i>In situ</i> kartzinoma	
	T1	< 2 cm-ko diametroa	
	T2	≥ 2 cm baina < 4 cm-ko diametroa	
	T3	≥ 4 cm-ko diametroa edo hezuraren erosio minimoa edo inbasio perineurala edo sakoneko infiltrazioa ^a	
	T4	Tumoreak hezuraren kortikala edo muina erasaten du T4a: garezur oinaldearen inbasioa T4b: garezur oinaldeko foramenetik zehar inbasioa	
N	Nx	Ezin da gongoil metastasirik zehaztu	
	N0	Ez dago gongoil erasanaren zeinu kliniko ez erradiologikorik	
	N1	≤3 cm-ko alde bereko gongoil bakarraren erasana, GKKH (-)	
	N2	N2a: 3 eta 6 cm bitarteko alde bereko gongoil bakarraren erasana, GKKH (-)	
		N2b: <6 cm diren alde bereko gongoil ugariren erasana, GKKH (-)	
		N2c: <6 cm diren beste aldeko edo alde bietako gongoilen erasana, GKKH (-)	
M	M0	N3a: >6 cm-ko gongoil linfatiko bakarraren erasana, GKKH (-)	
		N3b: edozein gongoilen erasana eta GKKH (+)	
		Ez dago urruneko metastasirik	
	M1	Urruneko metastasia	

AJCCren TNM estadifikazio-sistema buru eta lepoko azaleko zelula ezkatatsuen kartzinomarako (8. edizioa)			
T1	N0	M0	I estadioa
T2	N0	M0	II estadioa
T3	N0, N1	M0	III estadioa
T1	N1	M0	III estadioa
T2	N1	M0	III estadioa
T1-3	N2	M0	IV estadioa
Edozein T	N3	M0	IV estadioa
T4	Edozein N	M0	IV estadioa
Edozein T	Edozein N	M1	IV estadioa

^a Sakoneko inbasioa: 6mm baino gehiagoko lodiera edo tumoreak gantza baino sakonago infiltratzen duenean kontsideratzen da. Inbasio perineurala T3 mailan sailkatzeko: 0,1mm baino handiagoak diren nerbio zuntzak edo dermisa baino sakonago daudenak edo hauen erasan kliniko edo erradiologikoa egon behar du.

GKKH: Gongoil edo kapsula kanpoko hedapena

2. HIPOTESIA

Literaturan azaleko kartzinoma epidermoidearen pronostiko txarra baldintzatu dezaketen arrisku faktoreak aztertu dira. Ondoren, Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko pazienteetan zein faktore agertzen diren, eta ezaugarri horiek pronostiko txarreko gertakariekin duten harremana ikertu nahi da.

3. MATERIAL ETA METODOAK

Hipotesia aurrera eramateko, bilaketa bibliografikoan oinarritutako literaturaren berrikuspena eta atzera begirako kasuen ikerketa deskribatzailea bateratu dira.

3.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOAK

Artikuluen bilaketa Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleak eskaintzen duen datu basean (Ovid, MyAthens, PubMed...) eta Espainiako Dermatologia eta Benereologiako elkartearen informazio iturrietan egin da. Bilaketarako “cutaneous squamous cell carcinoma”, “high risk”, “prognostic variables”, “risk factors”, “staging systems”, “clinical and histopathologic variables” ... bezalako hitz klabeak erabili dira.

Ondoren, aurkitutako artikulurik interesgarri eta gaurkotuenen irakurketa kritikoa egin da, eta jasotako informazioa ardatz hartuta, lanaren oinarriak eta paziente bakoitzean aztertu beharreko parametroak ezarri dira.

3.1.1. Pazientearen datuak

Gaixoaren datu orokorren artean: sexua, diagnostiko uneko adina, immunitate egoera eta immunodeprimituta egonez gero honen arrazoia bildu dira. Horrez gain, erabilitako tratamendua, gaixotasunaren eboluzioa eta hilda egonez gero, diagnostiko unetik hil arteko biziraupena (hilabeteetan) jaso da.

3.1.2. Tumorearen ezaugarri klinikoak

Dermatologoak diagnostiko unean egindako esplorazio fisikotik abiatuta, tumore primarioak aurkezten duen tamaina horizontala zentimetrotan, minbiziaren kokapena eta aurretiko orbain edo lesio baten gainean hazi den aztertu da.

3.1.3. Tumorearen ezaugarri histopatologikoak

Anatomia patologikoko parametroen artean: tumorearen lodiera milimetrotan, sakonera Clark-en mailetan, diferentziazio gradua (ongi, erdizka edo gutxi), infiltrazio perineurala eta inbasio linfobaskularra ikertu dira.

3.2. ATZERA BEGIRAKO KASUEN IKERKETA DESKRIBATZAILEA

3.2.1. Kasuen aukeraketa

Kasuen aukeraketa, Guretzako Unibertsitate Ospitaleko Dermatologia sailean egin da. 2016. urteko urtarrilean, diagnostikoa zuten eta ordutik 2019. urteko urtarrilera arte berriki agertu diren arrisku altuko kasuak bildu direlarik.

3.2.1.1. Onartze eta baztertze irizpideak

Kasu bezala, biopsia bidez gaixotasuna baieztatua duten eta eritasunaren uneren batean, berragerpen, gongoil zein urruneko metastasi edota gaixotasunaren ondoriozko heriotza izan duten pazienteak onartu dira.

Ikerketa honetan ez da baztertze irizpiderik ezarri.

3.2.1.2. Laginketa metodoa

Kasuen laginketarako, probabilitatezkoa ez den ondoz ondoko laginketa metodoa erabili da.

3.2.2. Kasuen ikerketa

3.2.2.1. Aldagaien azterketa

Pazientearen datu orokorrak eta tumorearen ezaugarri klinikoak jasotzeko, historia klinikoak behatzaile batek irakurri ditu.

Ezaugarri histologikoetarako, berriz, anatomia patologikoan aditua den mediku batek laginak berrikusi ditu, ikerketarako interesgarriak diren ezaugarriei erreparatuz. Ezaugarri molekularrak ez dira behatu, hauen azterketak ikerketaren baliabideak gainditzen dituelako.

3.2.2.2. Azterketa estatistikoa

Bildutako datuen ikerketarako, estatistika deskriptiboa erabili da.

3.2.3. Etika komitearen onespina

Ikerketa honetan ez da etika komitearen onarpenik eskatu, paziente guztiek gaixotasunaren uneren batean, arrazoi desberdinengatik baimen informatu bat gutxienez sinatu dutelako. Bertan, kasu bakoitzean dagokion prozedura aurrera eramateko baimena sinatzeaz gain, euren datuak ikerketarako helburuarekin erabiltzea onartu dute. Beraz, ez da honen beharrik sumatu.

4. EMAITZAK

4.1. EPIDEMIOLOGIA

Ikerketa aldian zehar pronostiko txarreko 12 kasu bildu dira. Paziente gehienak gizonezkoak izan dira, 11 gizon eta emakume bakarra izan baitira. Adinari dagokionez, diagnostiko unean pazienterik gazteenak 51 urte eta zaharrenak 92 zituen, batz besteko adina 75 urtekoa izanik.

Aurrekari pertsonalen artean lau pazientek, hots, % 33ak immunodepresio egoera aurkeztu du. Kasu gehienetan, tratamendu immunoezabatzailea izan da arrazoia, baina ikertutako kasuetariko batean, erradioterapia jaso du tumorearen agerpen gunean.

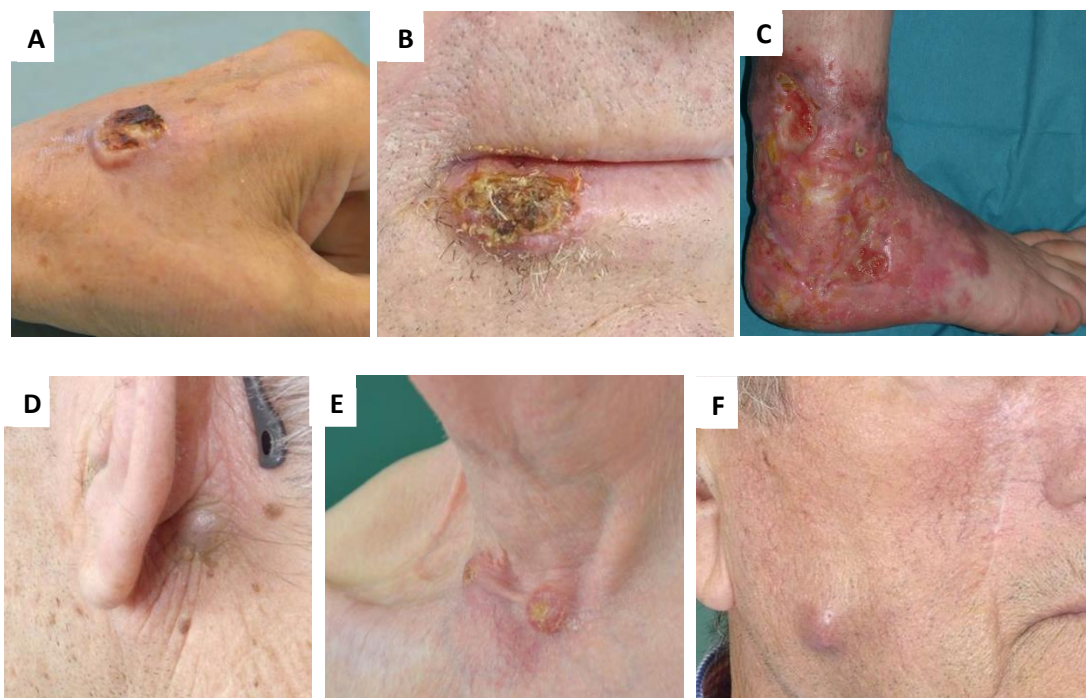
4.2. EZAUGARRI KLINIKOAK

Pazienteen erdiak, 2 eta 2,5 cm bitarteko gehienezko diametro horizontala erakutsi du. Hala ere, tumore handienak 18 cm eta txikienak 0,9 cm-ko tamaina izan dute.

Itxura makroskopikoari dagokionez, kasu guztiek diferentziazio eskasarekin lotzen den ezaugarriren bat erakutsi dute gutxienez. Tumoreen % 50ak gainazal ultzeratua aurkeztu du diagnostiko unean, eta gainerakoek odol-jariorako joera, gainazal pikortsua edo mamitsua erakutsi dute. Are gehiago, bi pazienteren kasuan ezaugarri horietako bi, odol jariorako joera eta gainazal pikortsua batera agertu dira.

Kokapenik sarriena buru-azala izan arren, kasu gehienak (% 67) arrisku altuko guneetan (“H gunea”) hazi dira. Gainerako pazienteetan (% 33), berriz, arrisku ertaineko inguruetan (“M gunea”) azaldu da minbizia. Bi pazienteren kasuan,

aurretiko orbain baten gainean hazi da minbizia; aurrekariak keratosi aktinikoa eta nekrobiosi lipoidikoa izanik. Tumoreen ezaugarri klinikoak **3. Taulan** biltzen dira eta atal honi dagozkion argazkiak **1. Irudian**.



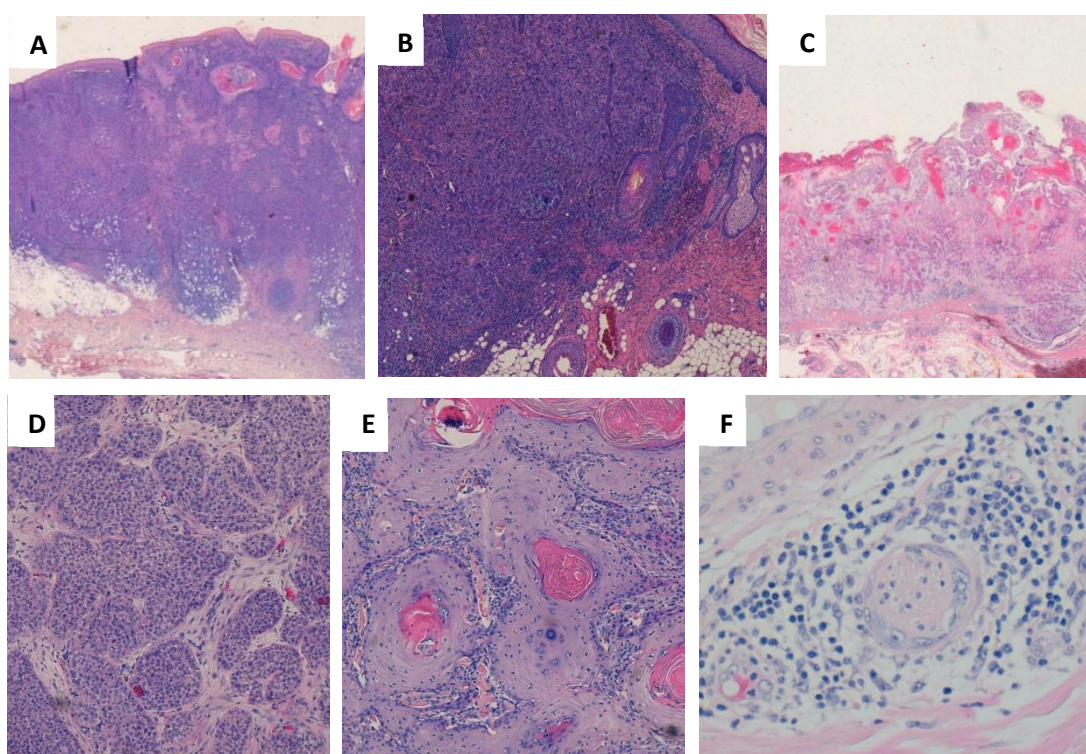
1. Irudia. Pronostiko txarreko zelula ezkatatsuen irudi klinikoak. A) Ezkerreko eskuaren dortsaldean ("H gunea") kokatutako tumore primarioa. B) Beheko ezpainean ("H gunea") agertutako kartzinoma. C) Nekrobiosi lipoidikoaren gainean hazi den minbizia. D) Atzeko gune aurikularrean gongoil metastasia. E) Bularrezur eta lepauztai inguruan azal metastasiak. F) Irudiaren eskuin aldean, masailean erauzitako tumore primarioaren orbana agertzen da. Ezkerraldean, berriz, barail inguruan hazi den azal metastasia.

4.3. EZAUGARRI HISTOPATOLOGIKOAK

Neoplasia guztiek 2 mm-tik gorako lodiera erakutsi dute: % 50, 2 eta 6 mm artean eta gainerako % 50, 6 mm-tik gorako taldean biltzen dira. Tumore guztiek sakonera handia aurkeztu dute ere, kasuen % 58 dermis erretikulatura arte (Clark-en IV maila) eta beste % 42 larruazalpeko ehunera arte (Clark-en V maila) iritsi baitira.

Diferentziazio graduari dagokionez, ongi diferentziatutako lau kasu behatu dira, erdizka lau, gaizki kasu bakarra eta azken bi maila hauen artean kokatzen diren beste hiru ikusi dira.

Gainerako ezaugarri histologikoen arira, infiltrazio linfobaskularra ez da kasu batean ere ikusi. Infiltrazio perineurala, berriz, hiru pazienteetan aurkitu da, baina erasotako nerbioen tamaina 0,1mm baino txikiagoa izan da kasu guztietan. Tumoreen ezaugarri histopatologikoak **3. Taulan** biltzen dira eta hauei dagozkien argazkiak **2. Irudian**.



2. Irudia. Kartzinoma epidermoideen pronostiko txarrerako ezaugarri histopatologikoen argazkiak.

A) Zelula ezkatatsu atipikoak azal azpiko gantzerara arte iristen dira, Clark-en V maila. B) Aurreko ebaketa histologikoaren handipena. Eskuin aldean, azal geruzen egitura normala, kanpo-jariorako guruinekin. Ezker aldean, berriz, zelula ezkatatsu atipikoak era desantolatuan kokatuta daude, gutxi diferentziatutako neoplasia bat adieraziz eta zelulek larruazalpeko ehuna inbaditzen dute, tumorearen barruan gantzezko bakuola txikiak harrapatuz. C) Clark-en IVen maila. Zelula gaiztoak sakoneko dermisera arte iristen dira, gantza infiltratu gabe. D) Erdizka diferentziatutako minbizia, zelula atipikoak agertzen dira habiak eta diskeratosiak osatuz. E) Ongi diferentziatutako kartzinoma. Zelula ezkatatsu atipikoek habiak osatzen dituzte modu antolatuan, keratinizazio zentralarekin. F) Infiltrazio perineurala. Zeharka ebakitako nerbio bat agertzen da, non kartzinoma epidermoidearen zelulek perineuroa zeharkatu eta nerbioaren barruan agertzen diren.

4.4. JASOTAKO TRATAMENDUA ETA EBOLUZIOA

Jasotako tratamenduari dagokionez, paziente guztietan kirurgia egin da, eta kasuen % 83an kirurgia eta erradioterapia konbinatu dira. Are gehiago, erradioterapia jaso ez duen kasuetako batean tratamendua eskaini zaion arren, ez du onartu. Aitzitik, tratamendu sistemikoa kasu batean baino ez da erabili, eta zisplatino eta 5-fluorouraziloan oinarritutako kimioterapia jaso du.

Gaixotasunaren garapenean zehar, berragerpen tasa % 58koa izan da eta gongoil erasana % 75ak pairatu du. Urruneko metastasia, berriz, hiru kasutan baino ez da agertu, eta lesioak azaleko gune desberdinetan kokatu dira. Hala ere, beste bi pazienteetan irudi tekniken bidez susmagarri diruditen birika noduluak ikusi dira, baina ez dute baieztapen anatomopatologikorik izan. Bukatzeko, heriotza 8 pazienteren kasuan (%67) gertatu da eta kasu guztietan eritasunaren ondoriozko heriotza izan da, batean izan ezik. Pazienteek jasotako tratamendua eta eboluzioa **3. Taulan** biltzen dira.

3. Taula. Tumorearen ezaugarri kliniko eta histopatologikoak, eta pazienteek jasotako tratamendua eta pronostiko txarreko gertakariak.

Ezaugarri klinikoak				Ezaugarri histopatologikoak				Jasotako tratamendua eta eboluzioa				
Pazien- tea	Tamaina horizontala	Itxura makroskopikoa	Kokapena ^a	Lodiera	Sakonera	Diferentziazio graua	IPN ^b	Trata- mendua ^c	Errezidiba	Gongoi- erasana	Urruneko metastasia	Heriotza ^d
1	2,5 cm	Gainazal ultzeratua	Eskua (H)	4,8 mm	Clark IV	Erdizka -gaizki	Ez	KR+RT+ KT	Ez	Bai	Ez	Bai (23)
2	2 cm	Gainazal pikortsua + odol jarioa	Sudur hegala (H)	3 mm	Clark IV	Erdizka	Ez	KR +RT	Bai	Ez	Ez	Bai (13)
3	2,4 cm	Odol jarioa	Bekaina (H)	8,7 mm	Clark IV	Erdizka	Ez	KR	Bai	Bai	Ez	Bai (53)
4	2,2 cm	Gainazal ultzeratua	Ezpaina (H)	7,3 mm	Clark V	Ongi	Ez	KR	Ez	Bai	Ez	Bai (38)
5	18 cm	Gainazal ultzeratua	Oina (H)	33 mm	Clark V	Erdizka	Ez	KR +RT	Bai	Bai	Ez	Bai (8)
6	4,5 cm	Gainazal pikortsua	Buru-azala (M)	5 mm	Clark V	Ongi	Ez	KR +RT	Bai	Bai	Ez	Ez
7	1,2 cm	Gainazal mamitsua	Aurreko gune aurikulara (H)	10 mm	Clark IV	Ongi	Ez	KR +RT	Bai	Bai	Ez	Ez
8	3 cm	Gainazal ultzeratua	Buru-azala (M)	7 mm	Clark V	Erdizka -gaizki	Bai	KR	Ez	Bai	Bai	Bai (16)
9	2 cm	Gainazal pikortsua + odol jarioa	Eskua (H)	7 mm	Clark V	Ongi	Bai	KR +RT	Bai	Ez	Ez	Bai (9) ^e
10	0,9 cm	Odol jarioa	Belarri helixa (H)	4 mm	Clark IV	Erdizka -gaizki	Ez	KR +RT	Ez	Ez	Bai	Ez
11	1,5 cm	Gainazal ultzeratua	Buru-azala (M)	3,9 mm	Clark IV	Erdizka	Ez	KR +RT	Ez	Bai	Bai	Ez
12	2,4 cm	Gainazal ultzeratua	Masaila (M)	4 mm	Clark IV	Gaizki	Bai	KR +RT	Bai	Bai	Bai	Bai (14)

^a Kokapena: (H): arrisku altuko gunea, (M): arrisku ertaineko gunea. ^b IPN: Infiltrazio perineurala. ^c Tratamendua. KR: kirurgia, RT: erradioterapia, KT: kimioterapia. ^d () Biziraupena diagnostiko unetik heriotzara arte, hilabeteetan. ^e Azpimarratuta, eritasunaren ondoriozko heriotza gertatu ez den kasua.

5. EZTABAIDA

Azaleko zelula ezkatatsuen kartzinoma orokorrean pronostiko ona erakusten duen arren, kasu gutxi batzuetan gaixotasunaren garapen traketsa baldintzatzen duten gertakariak agertzen dira.⁸ Gure ikerketak fenomeno hau erakutsi duela esan genezake, ospitale tertziario batean hiru urteko epean pronostiko txarreko hamabi kasu baino ez baitira diagnostikatu. Aztergai izan diren paziente gehienek ere, entitate honetarako deskribatzen den prototipoa aurkeztu dute: gizonezkoa eta 55 urtetik gorako adina.

Literaturan, tumore honen inguruko ikerketa ugari daude. Baina guztien artean garrantzitsuena Thompson et al.-ek¹⁸ argitaratutako meta-analisia da: “Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis”. Arrisku faktoreen inguruko hogeita hamasei lan aztertzen dituelarik.

Errekurrentziarekin lotzen duen arrisku faktorerik garrantzitsuena, 2 mm-tik gorako lodiera da (RR* 9,64) eta gure kasuan, berragerpen kasu guztiek erakutsi dute ezaugarri hau.

Urrutiko zein gongoil metastasiak agertzeko iragarlerik garrantzitsuena, berriz, larruazalpeko inbasioa da (RR 11,21). Guk azertu ditugun artean, hamar metastasi kasuetatik lautan baino ez da Clark-en V. maila agertu.

Immunodepresioak arrisku antzekoa erakutsi du, bai errekkurrentzia zein metastasien garapenerako (RR 1,51 eta 1,59 hurrenez hurren). Aztergai izan diren kasuen artean, errekkurrentzien % 57ak erakutsi du ezaugarri hau; baina, metastasien artean, hamar pazientetik lauk baino ez dute izan (% 40). Hala ere, gure laginean bildu diren immunodepresio arrazoiak, ez dira arriskurik altuena erakusten dutenak; hau da, ez dugu transplante edota prozesu hematologikoen kasurik izan.

Eritasunaren ondoriozko heriotzarako, 2 cm-tik gorako diametro horizontala da arrisku faktorerik garrantzitsuena (RR 19,1) eta gure ikerketan, hil diren paziente guztiek erakutsi dute 2 cm-tik gorako neurria. Gertakari honekin arrisku erlatibo txikiagoaz lotzen den beste ezaugarrietako bat, diferentziazio eskasa da (RR 5,65).

* RR: Relative risk. Konparaziorako neurria arrisku erlatiboa da.

Histopatologikoki gaizki edo erdizka-gaizki diferentziazitutako lau kasu behatu ditugu eta hauetako hiru pazienteetan gertatu da heriotza. Minbiziaren ondoriozko zazpi heriotza kasuen artean, aldiz, ongi, erdizka zein gaizki diferentziazitutako tumoreak ikusi dira. Beraz, esan genezake, diferentziazio eskasa eta heriotzaren arteko lotura zalantzagarria suertatzen dela gure ikerketan. Hala ere, minbizi guztiek diferentziazio eskasa adierazten dituzten ezaugarri makroskopikoak erakutsi dituzte (gainazal ultzeratua, odol jariorako joera...).

Belarri zein ezpainetako kokapenek, “H gunea” edo arrisku altukoari dagozkie.¹⁰ Thompson et al.-ek bi gune hauek, minbiziaren ondoriozko heriotzarekin lotzen direla ikusi du batez ere (RR 4,61). Aztergai izan den laginean, belarri eta ezpainean kokatutako bi kasu bildu dira eta heriotza batean baino ez da ikusi. Hala ere, sarreran azaldu bezala, “H gunearen” barruan beste kokapen batzuk ere badaude; eta ikerketan ezaugarri hau erakusten duten zortzi paziente daude eta horien % 63an gertatu da heriotza. Hortaz, badirudi belarri eta ezpain bezalako gune zehatzekin baino, orokorrean arrisku altuko kokapenekin lotzen dela eritasunaren ondoriozko heriotza.

Infiltrazio perineuralaren inguruan ikerketa asko argitaratu dira azken aldian, besteak beste eta aurretik azaldu bezala, izan ditzakeen tratamendu aukerengatik. Ezaugarri honen agerpenak errekkurentziarako aukera handitzen du batez ere (RR 4,30) eta arrisku txikiagoaz heriotzarekin ere lotzen da (RR 4,06). Gure laginean hiru kasutan baino ez da infiltrazio perineurala ikusi eta hauen artean, bi kasutan agertu da errekkurentzia eta bi kasutan eritasunaren ondoriozko heriotza. Ondorioz, errekkurentzia zein heriotza kasuen artean % 29ak baino ez du nerbio inbasioa erakutsi. Gainera, aztergai izan ditugun pazienteetan, 0,1 mm baino txikiagoak diren nerbioen erasana gertatu da; eta infiltrazio perineurala faktore pronostikotzat hartzeko nerbio lodiagoak infiltratu behar dira (> 0,1 mm). Hala ere, Karia et al.-ek¹⁹ egindako berrikuspenean adierazi dute, 0,1 mm baino txikiagoak diren nerbioak infiltratzen dituzten tumoreak beste arrisku faktore batzuekin batera agertzen direnean, pronostikoan eragiten duela. Azken baldintza hau gure ikerketa kasuetan betetzen delarik.

Infiltrazio linfobaskularrari dagokionez, literaturan egindako aipamenak urriak dira, askotan ikertzen ez den arrisku faktorea baita. Ikerketako pazienteen biopsiak berrikustean ez dugu infiltrazio linfobaskularra ikusteko aukerarik izan. Arrisku altuko minbiziez hitz egiten ari garenez, tumore oso erasokorrak dira. Ondorioz, odol edo linfa hodiak infiltratzean apurtu egin daitezke, inbasio hori ikusteko aukerarik utzi gabe. Nerbioak, aldiz, egitura sendo eta gogorragoak dira eta tumoreek infiltratzen dituztenean ez dira hain hauskorrak. Beraz, infiltrazio perineurala identifikatzea errazagoa suertatzen da. Honek justifika dezake, nerbio erasanaren inguruan egindako ikerketak ugariak direla, eta infiltrazio linfobaskularraren inguruan, berriz, urriak.

Arrisku altuko kasuetan jarraitu behar den tratamendu eskema ez dago argi.¹⁵ Gure pazienteetan, literaturan deskribaturik dauden terapiak erabili dira: kirurgia, erradioterapia eta kimioterapia. Baina, kasuen % 58an errekurrentzia agertu da, % 75an gongoil erasana, % 33an urruneko metastasia eta % 58an eritasunaren ondoriozko heriotza, batz besteko biziraupena 22 hilabetekoa izan delarik. Beraz, erabilitako tratamendu erregimenak eraginkorrak ez direla esan genezake, gaixotasunaren pronostiko txarra baldintzatzen duten gertakariak agertu eta pazienteen eboluzioa orokorrean txarra izan baita.

6. ONDORIOAK

Literaturan deskribaturik dauden arrisku faktoreak, eta hauek pronostiko txarreko gertakariekin duten harremana, orokorrean gure pazienteetan betetzen dela esan genezake. Hala ere, zenbait kasutan faktore eta gertakarien arteko erlazio hau ez da oso adierazgarria suertatu. Gerta liteke esku artean izan dugun laginaren tamaina txikia izatea, edota ikerketa denbora 2019ko urtarrilean amaitu denez, hortik aurrera agertu izan daitezkeen gertakariak bildu ez izana.

Pronostiko txarra baldintzatzen duten arrisku faktoreen existentzia argi dago. Hortaz, etorkizunera begira, kasu hauen eboluzio traketsa aldatu dezaketen bi helburu ezarri daitezke. Alde batetik, kartzinoma epidermoidea diagnostikatzen den kasuetan, faktore pronostikoen bilaketa sakon bat egitea eta arriskuaren araberako sailkapen

sistema egoki bat eraikitzea: arrisku faktore guztiak eta faktore horietako bakoitzak duen garrantzia kontuan hartuko dituen.

Bestetik, pronostiko txarra duten pazienteetan jarraitu behar den tratamendu eskema adostea. Horretarako, tratamendu aukera berrien inguruan egiten ari diren ikerketak interesgarriak dirudite: infiltrazio perineuralean erradioterapiak izan dezakeen papera baita immunoterapiak ere. Azken terapia hauei dagokionez, kartzinogenesisian parte hartzen duten bide molekularrak ezagutzeak eta hauengan eragiten dituzten farmakoak diseinatzeak, tratamendu aukera berri eta etorkizun handikoak dirudite. Abian daude pronostiko txarreko kasuetan antigorputz monoklonalen erabilera aztertzen duten ikerketak: bai monoterapien baita erradioterapia edo kimioterapiarekin batera ere. Esaterako, EGFR sistema inhibitzen duen cetuximab edota PD-1 proteinarengan jarduten duen cemiplimab antigorputz monoklonalak, arrisku altuko kasuetan erabiltzeko onespina jaso dute dagoeneko. Tratamendu hauen erabilpena zehazteke dagoen arren, pronostiko txarreko kasuen etorkizuna aldatuko ote da?

7. BIBLIOGRAFIA

1. Albert M, Weinstock M. Keratinocyte Carcinoma. CA: Cancer J Clin. 2003;53(5):292-302.
2. Rogers H, Weinstock M, Feldman S, Coldiron B. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. JAMA Dermatol. 2015;151(10):1081.
3. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2012;166(5):1069-1080.
4. Brewster D, Bhatti L, Inglis J, et al. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992–2003. Br J Dermatol. 2007;156(6):1295-1300.
5. Miller D, Weinstock M. Non melanoma skin cancer in the United States: Incidence. J Am Acad Dermatol. 1994;30(5):774-778.
6. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med. 2001;344:975–983.
7. Wolff K, Fitzpatrick T, Johnson R. Atlas en color y sinopsis de dermatología clínica. 5th ed. Madrid, etc.: McGraw-Hill Interamericana; 2011. p. 270-281.
8. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. Cancer. 2006;106:2389-2396.
9. Bonerandi J, Beauvillain C, Caquant L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:1-51.
10. Cañueto J, Román-Curto C. Pronóstico y tratamiento del carcinoma epidermoide cutáneo. Piel. 2018;33(2):96-109.
11. Martinez J, Otley C, Stasko T, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: A multicenter collaborative study. Arch Dermatol. 2003;139:301–306.
12. Mendenhall W, Amdur R, Hinerman R, et al. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. Laryngoscope. 2009;119(10):1994-1999.
13. Sadek H, Azli N, Wendling J, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. Cancer. 1990;66(8):1692-1696.

14. Martins R. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2018 [cited 7 December 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-of-advanced-cutaneous-squamous-and-basal-cell-carcinomas>.
15. Friedman H, Cooper P, Wanebo H. Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremities. *Cancer*. 1985;56(5):1099-1105.
16. Martorell-Calatayud A, Sanmartín O, Cruz J, Guillén C. Carcinoma epidermoide cutáneo: definiendo la variante de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(5):367-379.
17. Thompson A, Kelley B, Prokop L, et al. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152:419–428.
18. Agnieszka K, Thompson M, Benjamin F, et al. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Jama Dermatol*. 2016;152(4):419-428.
19. Karia P, Morgan F, Ruiz E, Schmults C. Clinical and Incidental Perineural Invasion of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. A Systematic Review and Pooled Analysis of Outcomes Data. *JAMA Dermatology*. 2017;153(8):781-788.
20. Bichakjian CK. Squamous cell carcinoma of the skin. *NCCN Guidelines*; 2015.
21. Rowe D, Carroll R, Day C. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:976-990.
22. Huang C, Boyce S. Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2004;23:167–173.
23. Veness M, Quinn D, Ong C, et al. Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation: The Australian experience. *Cancer*. 1999;85:1758–1764.
24. Mehrany K, Weenig R, Lee K, et al. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53: 1067–1071.
25. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol*. 2002;138:758-763.
26. Casabonne D, Waterboer T, Michael K, et al. The sero-epidemiology of human papillomavirus among caucasian transplant recipients in the UK. *Infect Agent Cancer*. 2009;4:13.
27. Karia P, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington D, et al. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and

Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013;32:327–334.

28. Brantsch K, Meisner C, Schonfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: A prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9:713–720.

29. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(3):467–484.

30. Moore B, Weber R, Prieto V, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2005;115:1561-1567.

31. Farasat S, Yu SS, Neel V, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1051-1059.

32. Bumpous J. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid and cervical lymph nodes: treatment and outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17:122-125.

33. Garcia-Zuazaga J, Olbricht S. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Adv Dermatol.* 2008;24:33-57.

34. Cañueto J, Román-Curto C. Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2017;108(9):818-826.

35. Cañueto J, Conde-Ferreiros A, Román-Curto C. Novedades en la octava edición del Sistema de estadificación del AJCC en el carcinoma escamoso cutáneo: implicaciones en la práctica clínica. *Piel.* 2019;34(3):134-137.